STAATSCOURANT
Officiële uitgave van het Koninkrijk der Nederlanden sinds 1814.
Nr. 17447
29 juni
2015

Richtlijn van de centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, de CCMO, krachtens artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inzake de toetsingsprocedure voor multicenteronderzoek en externe toetsing van monocenteronderzoek (CCMO-Richtlijn Externe Toetsing 2012)

HOOFDSTUK 1. ALGEMEEN

1. Begripsbepalingen

In deze richtlijn wordt verstaan onder:
– *centrale commissie:* de commissie, bedoeld in artikel 14 WMO;
– *deelnemend centrum:* de Nederlandse (onderzoeks)instelling waar of van waaruit één of meerdere verrichtingen ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden, voor zover het onderwerpen van de proefpersoon aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze deel uitmaakt van deze verrichtingen; met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld de praktijk waarin één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg hun beroep uitoefenen;
– *externe toetsing:* beoordeling door een oordelende toetsingscommissie die niet verbonden is aan de instelling waar (een deel van) het onderzoek wordt uitgevoerd;
– *indiener:* degene die in het ABR-formulier vermeld staat als indiener van het onderzoeksdossier bij de oordelende toetsingscommissie;
– *onderzoeksverklaring:* een verklaring omtrent de uitvoerbaarheid in het deelnemend centrum opgesteld door het hoofd van de afdeling waar de onderzoeker die in het deelnemend centrum verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderzoek werkzaam is;
– *medisch-wetenschappelijk onderzoek:* het onderzoek, bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub b WMO;
– *monocenteronderzoek:* een medisch-wetenschappelijk onderzoek dat uitsluitend in één Nederlandse (onderzoeks)instelling wordt uitgevoerd;
– *multicenteronderzoek:* een medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in verschillende deelnemende centra wordt uitgevoerd op basis van hetzelfde protocol;
– *oordelende toetsingscommissie:* de op grond van artikel 2, tweede lid, sub a of b WMO bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie die belast is met de beoordeling van een protocol;
– *proefpersoneninformatie:* informatie die op basis van de in het vijfde, zesde en zevende lid van artikel 6 WMO aan de proefpersoon wordt verstrekt;
– *proefpersonenverzekering:* verzekering van schade door dood of letsel van de proefpersoon als bedoeld in artikel 7, eerste lid WMO;
– *protocol:* het onderzoeksprotocol, bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub d WMO;
– *onderzoeksdossier:* het protocol en de andere documenten die de oordelende toetsingscommissie nodig heeft om haar oordeel te kunnen geven;
– *uitvoerder:* degene bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub g WMO;
– *verrichter:* degene bedoeld in artikel 1, eerste lid, onder f WMO;
– *WMO:* de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

2. Reikwijdte van de richtlijn

Deze richtlijn is van toepassing op de beoordeling van multicenteronderzoek en op externe toetsing bij monocenteronderzoek, voor zover het onderzoek in Nederland plaatsvindt.

3. Oordeel over onderzoeksdossier

In het kader van deze richtlijn wordt ter zake van het oordeel als bedoeld in artikel 2 WMO onderscheid gemaakt tussen:
a. de uitvoerbaarheid van het onderzoek in het deelnemend centrum; en
b. de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten.

4. Beoordelingscriteria onderzoeksverklaring

De onderzoeksverklaring betreft alleen de uitvoerbaarheid van het onderzoek in het deelnemend centrum, en omvat daarmee uitsluitend de volgende aspecten:

a. de deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek;
b. de geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen en de beschikbaarheid daarvan; en
c. de verzekering of andere voldoende waarborg ter dekking van aansprakelijkheid van de verrichter of de uitvoerder.

HOOFDSTUK 2. DE TOETSING VAN HET ONDERZOEKSDOSSIER

5. Beoordeling van het onderzoek

1. De oordelende toetsingscommissie betrekt in de beoordeling van een onderzoeksdossier omtrent de uitvoerbaarheid van multicenteronderzoek, en monocenteronderzoek in geval van externe toetsing in het deelnemend centrum, de onderzoeksverklaringen die tijdig bij deze commissie zijn ingediend.
2. De onderzoeksverklaring wordt bij voorkeur opgemaakt volgens het model als opgenomen in bijlage I bij deze richtlijn. Bij de verklaring wordt een actueel curriculum vitae van de onderzoeker gevoegd.
3. Indien een oordelende toetsingscommissie over voldoende informatie beschikt omtrent de voor beoordeling relevante aspecten als bedoeld in artikel 4 van de richtlijn, kan zij afzien van het gebruik van een onderzoeksverklaring.

6. Tijdige ontvangst

Onderzoeksverklaringen zijn tijdig ontvangen wanneer zij door de oordelende toetsingscommissie zijn ontvangen vóór de dag waarop de eerste plenaire vergadering plaatsvindt waarin het onderzoeksdossier wordt besproken, doch binnen 14 dagen nadat een onderzoeksdossier ter beoordeling aan de oordelende toetsingscommissie is voorgelegd.

7. Beoordeling proefpersoneninformatie

1. De oordelende toetsingscommissie betrekt in de beoordeling van multicenteronderzoek slechts proefpersoneninformatie die voor alle centra gelijk is, tenzij verschil in de uitvoering in deelnemende centra noodzakelijk is op grond van de opzet van het onderzoek of het gevolg is van verschillen in gebruikelijke zorg.
2. Wijzigingen in de proefpersoneninformatie voor of ingegeven door deelnemende centra in multicenteronderzoek kunnen door de oordelende toetsingscommissie niet worden goedgekeurd, tenzij deze commissie van mening is dat de wijzigingen leiden tot een significante verbetering van de proefpersoneninformatie.
3. Het in lid 1 en 2 van dit artikel bepaalde is niet van toepassing voor in bijlagen bij de schriftelijke proefpersoneninformatie opgenomen centrumspecifieke informatie, voor zover dit betrekking heeft op contactgegevens van de lokale onderzoekers, de onafhankelijk deskundige en relevante aanspreekpunten in het deelnemend centrum.

8. Beoordeling wijziging onderzoeksdossier

Bij de beoordeling van substantiële wijzigingen in het onderzoek wordt alleen een daarop aangepaste onderzoeksverklaring betrokken als de wijzigingen betrekking hebben op de aspecten bedoeld in artikel 4 van deze richtlijn. De beoordeling vindt dan op gelijke wijze als bedoeld in artikel 5 van de richtlijn plaats.

HOOFDSTUK 3. SLOTBEPALINGEN

9. Internationale regelingen

Deze gewijzigde richtlijn laat verplichtingen op grond van andere bindende nationale en internationale regelingen onverlet.

10. Publicatie

Deze gewijzigde richtlijn zal met de toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

11. Overgangsregeling

Deze gewijzigde richtlijn vervangt eerdere versies en treedt in werking met ingang van 1 juli 2015 ten aanzien van nieuwe onderzoeksdossiers die vanaf deze datum ter beoordeling worden ingediend. Deze richtlijn is niet van toepassing op onderzoek waarvoor de toetsingscommissie die belast is met

de beoordeling daarvan, voor de inwerkingtreding van deze richtlijn een positief oordeel heeft gegeven over het desbetreffende onderzoeksprotocol. De CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 en de bijbehorende onderzoeksverklaring, zoals die tot aan het tijdstip van inwerkingtreding van deze gewijzigde richtlijn gold, blijft nadien op zodanig onderzoek van toepassing.

12. Titel

Deze richtlijn wordt aangehaald als: Richtlijn Externe Toetsing 2012.

Den Haag, 11 juni 2015

Namens de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek,
JWH Leer,
voorzitter

BIJLAGE I

Onderzoeksverklaring

Af te geven door afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare verantwoordelijke[1] ten behoeve van de lokale (hoofd)onderzoeker: naam lokale onderzoeker

Aan de indiener van het onderzoeksdossier getiteld: titel onderzoeksdossier met nummer NLxxxxx.xxx.xx ten behoeve van de beoordeling door de bevoegde toetsingscommissie (METC/ CCMO).
Hierbij verklaar ik dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Hierin is meegewogen:
– de deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in onze instelling;
– het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in onze instelling;
– de geschiktheid van de faciliteiten in onze instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek, en de beschikbaarheid daarvan.

Aansprakelijkheidsverzekering

De aansprakelijkheid van degenen die het onderzoek uitvoeren voor schade door dood of letsel van de proefpersoon, valt onder de dekking van de aansprakelijkheidsverzekering van naam verzekeringnemer die is afgesloten bij naam verzekeraar[2]

Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoeksdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven *én nadat bestuur/directie van deze instelling daarop volgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek.*

functietitel (bijv. afdelingshoofd) van naam afdeling en instelling,

Naam naam ondertekenaar Handtekening ……………………………

Te plaats, datum

bijlage(n):
– *Actueel cv van de lokale (hoofd)onderzoeker in de deelnemende instelling (zonder publicatielijst)*

Om misverstanden te voorkomen deze verklaring na invulling en ondertekening sturen naar de officiële **indiener** van het onderzoeksdossier zoals vermeld in het ABR-formulier.

[1] *Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is – zoals een afdelingshoofd, zorggroepmanager of vergelijkbare functie – en een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder de onderzoeksverklaring.*
[2] *Er dient een verzekering te zijn afgesloten ter dekking van de aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, tenzij anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen (artikel 7 lid 9 WMO).*

TOELICHTING BIJ DE GEWIJZIGDE RICHTLIJN INZAKE DE TOETSINGSPROCEDURE VOOR MULTICENTERONDERZOEK EN EXTERNE TOETSING VAN MONOCENTERONDERZOEK (RICHTLIJN EXTERNE TOETSING 2012)

Inleiding

Met de komst van een wettelijk kader voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is ook de behoefte ontstaan aan harmonisering van die beoordeling. Een belangrijk onderdeel daarbij vormt de toetsing van gespreid uitgevoerd onderzoek, ook wel multicenteronderzoek. Om te voorkomen dat verschillende (medisch-ethische) toetsingscommissies zich over hetzelfde onderzoeksvoorstel zouden buigen waar slechts één commissie bevoegd is daarover een wettelijk besluit uit te doen gaan, is in 2001 de multicenterrichtlijn gelanceerd, die is opgevolgd door de Richtlijn Externe Toetsing (RET). Daarin werd bepaald dat slechts één erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) bevoegd is te oordelen. Dit is inmiddels in de wet opgenomen, in artikel 2a. Daarnaast bepaalde de richtlijn hoe deze ene oordelende METC uitspraken kon doen over de uitvoerbaarheid in andere centra dan waaraan de METC mogelijk verbonden was. Hiervoor moesten de verantwoordelijke bestuurders van deze centra een verklaring opstellen en afgeven, de lokale uitvoerbaarheidsverklaring.

Hoewel ermee wel in beperkte mate herhaalde toetsing kon worden voorkomen, heeft deze werkwijze niet tot de gewenste harmonisatie geleid. Veelal blijkt de verklaring, ondanks de directe verantwoordelijkheid ervoor van het bestuur van de instelling, door een lokale commissie te zijn opgesteld, die in het kader daarvan veel van de toetsing ongevraagd herhaalde. Daarnaast bleek in veel gevallen vertraging op te treden bij de afgifte van de verklaringen, waarbij onduidelijk was waar die aan te wijten was. Noch de indiener van de aanvraag om een oordeel, noch de oordelende toetsingscommissie bleek voldoende grip op de afgifte van de verklaringen te hebben om de vertraging effectief tegen te gaan. Als gevolg daarvan resulteerde het toevoegen van deelnemende instellingen bij multicenteronderzoek in Nederland tot grote vertragingen, zodat een nieuwe aanpak noodzakelijk werd.

Wijzigingen per 1 maart 2012

Om de knelpunten effectief aan te pakken, zijn belangrijke wijzigingen doorgevoerd. Nieuw is ten eerste dat de onderzoeksverklaring wordt afgegeven door het hoofd van de afdeling of de divisie waar de lokale onderzoeker werkzaam is, in de regel een afdelingshoofd of zorggroepmanager. De onderzoeksverklaring vormt onderdeel van het door de erkende METC te beoordelen onderzoeksdossier. De lokale uitvoerbaarheidsverklaring van het bestuur van de instelling is geschrapt. Een deelnemende instelling zal wel vaak bepalen dat het bestuur goedkeuring moet verlenen voor de uitvoering van het onderzoek in de eigen instelling nadat de medisch-ethische toetsing is afgerond. Dit laatste is overigens niet nieuw; het bestuur van de instelling is immers verantwoordelijk voor dat wat in het ziekenhuis wordt gedaan. Het is echter niet nodig dat het bestuur zich ook inlaat met de afgifte van de onderzoeksverklaring ten behoeve van de toetsing, zodat die verantwoordelijkheid dichter bij de uitvoering van het onderzoek wordt neergelegd.
Reden voor deze wijziging is het feit dat bij de afgifte van de oude lokale uitvoerbaarheidsverklaringen door het bestuur een ongewenste verwevenheid ontstond tussen de medisch-ethische beoordeling van het onderzoeksdossier en het geven van toestemming voor de *uitvoering* van het onderzoek in de instelling. De huidige wijziging corrigeert deze samenloop waardoor een heldere afbakening van taken ontstaat en het proces inzichtelijker wordt.

Van belang is op te merken dat het bestuur van de instelling een eigen verantwoordelijkheid heeft en houdt ten aanzien van het te voeren beleid, ook op het gebied van onderzoek binnen de instelling. Daaruit voortvloeiend is van belang dat door de raden van bestuur en directies afspraken worden gemaakt met de afdelingshoofden dan wel zorggroepmanagers over het afgeven van de onderzoeksverklaring. Door de verantwoordelijkheid voor het afgeven van de onderzoeksverklaring bij het hoofd van de afdeling neer te leggen, kan deze verklaring snel worden afgegeven, waardoor de toetsing niet onnodig wordt vertraagd.

Ten tweede is nieuw het uniforme gebruik van de in bijlage I bij deze richtlijn opgenomen onderzoeksverklaring dan wel het gebruik van een andere verklaring voor zover hierin alle aspecten van lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek als bedoeld in artikel 4 van deze richtlijn op juiste wijze zijn opgenomen. Het gebruik van de uniforme verklaring zal een waarborg zijn voor een snelle en efficiënte afhandeling van zowel afgifte door het afdelingshoofd of de zorggroepmanager als verwerking door de oordelende METC.

De derde belangrijke aanpassing is het opnemen van een termijn voor het betrekken van de onder-

zoeksverklaringen in de beoordeling. Wanneer de verklaringen voordat de beoordeling feitelijk start, doch binnen veertien dagen na indiening van een volledig onderzoeksdossier aan de oordelende METC zijn voorgelegd, is deze METC gehouden de verklaringen mee te nemen in de primaire beoordeling. Dit is niet alleen opgenomen om indieners te stimuleren de verklaringen zoveel mogelijk bij de eerste indiening direct te overleggen – om daarmee het toetsingsproces te stroomlijnen – maar ook om een oordelende METC in gelegenheid te stellen het beoordelingsproces efficiënt uit te kunnen laten voeren. De termijnstelling geeft de oordelende METC de mogelijkheid om die verklaringen die later dan veertien dagen na indiening zijn voorgelegd niet meer in het primaire oordeel te betrekken, maar op een later tijdstip als amendement te beoordelen.

De vierde wijziging betreft het opnemen van de voorwaarde dat voor multicenteronderzoek één hoofdtekst van de proefpersoneninformatie wordt betrokken in de beoordeling. Achtergrond is de onwenselijkheid dat naar eigen inzicht en voorkeur per centrum steeds voorstellen voor wijziging van de tekst worden aangedragen en moeten worden beoordeeld. De locatiespecifieke gegevens opgenomen in een bijlage van het proefpersoneninformatieformulier zijn vanzelfsprekend verschillend. Door de locatiespecifieke gegevens in een bijlage op te nemen, wordt voorkomen dat ook de hoofdtekst van het onderzoek opnieuw ter discussie komt te staan bij wijziging van de lokale gegevens, en wordt een eenduidig beeld voor alle proefpersonen in het onderzoek geschetst.

De laatste belangrijke wijziging betreft een vereenvoudiging van de richtlijn waardoor deze beter leesbaar wordt. Alle niet essentiële bepalingen zijn geschrapt, alsook alle bepalingen die door de wijziging van de wet inmiddels waren achterhaald. Dit betreft de beschrijving van de voorbereiding voor indiening, de fase van toetsing alsook de verplichting tot slechts één oordelende METC.

Algemeen

De reikwijdte van de richtlijn is ongewijzigd: de richtlijn ziet toe op de toetsing door een erkende METC wanneer er sprake is van gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, ofwel wanneer de beoordeling van het onderzoek is opgedragen aan een erkende METC die niet aan de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd is verbonden. Het eerste wordt kortweg multicenteronderzoek genoemd, het laatste externe toetsing bij monocenteronderzoek. Dat het in het laatste geval om monocenteronderzoek gaat, is vanzelfsprekend; er kan weliswaar ook sprake zijn van externe toetsing bij onderzoek dat eveneens gespreid wordt uitgevoerd, maar dan is tegelijk sprake van multicenteronderzoek. Er moet daarom een duidelijk onderscheid tussen de twee situaties worden gemaakt.

Eén ding hebben de twee situaties wel gemeen, en dat is dat telkens sprake is van de beoordeling van een onderzoek dat (deels) zal worden uitgevoerd in een instelling waaraan de oordelende METC niet is gelieerd. Het kan zijn dat in een dergelijke situatie de oordelende METC onvoldoende zicht heeft op de factoren die lokaal een rol spelen bij de uitvoerbaarheid van het onderzoek. Het gaat dan om de bepaling van de deskundigheid, de vaardigheid en ervaring van een betrokken onderzoeker, of om de bepaling van de geschiktheid van de lokale faciliteiten, de dekking van aansprakelijkheid en de centrumspecifieke informatie in de bijlage bij de proefpersoneninformatie.

De richtlijn geeft aan dat wanneer sprake is van ofwel een multicenteronderzoek ofwel externe toetsing bij monocenteronderzoek, een verklaring wordt afgegeven omtrent deze aspecten door het afdelingshoofd of de zorggroepmanager van de centra waar het onderzoek zal worden uitgevoerd. In de verklaring wordt aangegeven dat het onderzoek uitvoerbaar is in het betreffende centrum. Degene die de beoordeling van het onderzoek bij een METC aanvraagt kan de verklaring(en) direct meesturen. Dit is in overeenstemming met het richtsnoer, dat voortvloeit uit de Europese richtlijn, betreffende de documentatie die aan een METC moet worden verstrekt voor de beoordeling van een onderzoek.[3] De oordelende METC kan vervolgens, zonder nadere procedures die de beoordeling vertragen, een oordeel geven over het onderzoek.
In geval van multicenteronderzoek is het uitgangspunt dat de oordelende METC voldoende zicht zal hebben op de aspecten van de uitvoerbaarheid in een centrum als de METC zelf aan dat centrum verbonden is, zodat een verklaring daarvan niet nodig is.

Wijziging per 1 juli 2015

Met ingang van 1 juli 2015 is een gewijzigd Verzekeringsbesluit in werking getreden (Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Staatsblad 2014, 477). Dit gewij-

[3] Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use.

zigde Verzekeringsbesluit verplicht de verrichter ervoor zorg te dragen dat de schade voor alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen door een verzekeringsovereenkomst is gedekt. Op basis van het oude Verzekeringsbesluit kon ook voor ieder deelnemend centrum afzonderlijk een proefpersonenverzekering worden afgesloten. Ten gevolge van deze wijziging is de informatie over de proefpersonenverzekering op de onderzoeksverklaring (Bijlage I) komen te vervallen. De verwijzing in artikel 5 lid 2 naar een proefpersonenverzekering per centrum is eveneens komen te vervallen.
Met de wijzigingen die verband houden met het gewijzigde Verzekeringsbesluit zijn in de toelichting tevens enkele overige tekstuele wijzigingen en verduidelijkingen doorgevoerd.

Artikelgewijs

1. Begripsbepalingen

- *centrale commissie*: bedoeld wordt de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).
- *deelnemend centrum*: de Nederlandse (onderzoeks)instelling waar of van waaruit één of meerdere verrichtingen ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvindt/en, voor zover het onderwerpen van de proefpersoon aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze deel uitmaakt van deze verrichtingen; met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld de praktijk waarin één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg hun beroep uitoefenen.
  Het gaat alleen om Nederlandse instellingen. Het is niet van belang of de doelstelling van de instelling (ook) op onderzoek is gericht.
  Ook als deelnemend centrum wordt aangemerkt de praktijk waarbinnen één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg werken, waarmee met name wordt gedoeld op huisartsenpraktijken.
  Wanneer een instelling bij bepaald onderzoek betrokken is, zal die instelling niet per definitie als deelnemend centrum kunnen worden aangemerkt. Voorbeelden hiervan zijn de volgende:
  - De handelingen in het kader van het onderzoek in die instelling vinden niet bij de proefpersoon plaats. Hiervan is sprake als het gaat om een laboratorium waar alleen bloed- of weefselmonsters worden onderzocht.
  - De verrichtingen in het kader van het onderzoek zijn niet aan te merken als het aan handelingen onderwerpen van of het opleggen van een gedragswijze aan de proefpersoon. Het gaat om die delen van het onderzoek die zelfstandig gezien niet onder de reikwijdte van de WMO vallen. Dit kan zich voordoen wanneer de proefpersoon, los van andere delen van het onderzoek, in een speciaal daarvoor uitgezochte instelling bijvoorbeeld alleen een vragenlijst moet invullen (waarbij de vragenlijst op zichzelf niet als een WMO-plichtig onderdeel van het onderzoek kan worden aangemerkt). Ook bijvoorbeeld de huisartsenpraktijk waar patiënten wordt gewezen op onderzoek dat in een andere instelling wordt uitgevoerd, is geen deelnemend centrum.

  Ten aanzien van instellingen waar enkel sprake is van werving van de proefpersoon, geldt dat de werving als zodanig wel door de oordelende METC dient te worden getoetst, maar dat van de beoordeling van de uitvoerbaarheid ten aanzien van die werving geen sprake hoeft te zijn, zodat een dergelijke instelling niet als deelnemend centrum hoeft te worden beschouwd.
  De beperkte uitleg van het begrip deelnemend centrum laat overigens onverlet dat de verrichter verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderzoek, de bij de uitvoering van het onderzoek betrokken personen en het informeren van alle betrokken partijen.
  Indien sprake is van zelfstandige beroepsbeoefenaren, van wie de praktijk als eigen ‘instelling’ en dus ook als deelnemend centrum geldt – zoals vaak bij huisartsenpraktijken het geval zal zijn – kan het voorkomen dat deze in een vast onderzoeksverband werkzaam zijn. Omdat de onderzoeksverklaring bij een dergelijk onderzoeksverband telkens betrekking zal hebben op dezelfde aspecten, kan de oordelende toetsingscommissie besluiten te volstaan met een verklaring van meer algemene geldigheid, bijvoorbeeld voor de periode van een jaar voor alle uitvoerders binnen dit onderzoeksverband. Het is dan niet nodig voor de groep of voor elke individuele beroepsbeoefenaar afzonderlijk per onderzoek opnieuw eenzelfde verklaring te overleggen.
- *externe toetsing:* van externe toetsing is sprake wanneer de beoordeling van het onderzoek wordt gedaan door een METC die niet verbonden is aan een instelling waar het onderzoek zal plaatsvinden. Als de commissie aan geen enkele instelling is verbonden, is er altijd sprake van externe toetsing. Niet van belang is of er sprake is van monocenteronderzoek of multicenteronderzoek.
- *onderzoeksverklaring:* een verklaring ter ondersteuning van de beoordeling door de oordelende METC. Op basis van deze verklaring kan een oordelende METC een gewogen oordeel vellen over de uitvoerbaarheid van het onderzoek in de daarin genoemde instelling.
  De verklaring wordt bij voorkeur volgens de inhoud van de bij de richtlijn gevoegde bijlage I opgesteld en getekend door de persoon die daartoe in het deelnemende centrum bevoegd is. Uit een goede interne procedure van een instelling moet blijken wie bevoegd is de onderzoeksverklaring te tekenen. Vaak zal dit het hoofd van de afdeling zijn waar de onderzoeker werkt die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het betreffende onderzoek in de deelnemende

instelling. Voor academische centra wordt verwezen naar het afdelingshoofd als bedoeld in artikel 12.16 tweede lid van de *Wet op het hoger onderwijs en wetenschappelijk onderzoek*. In andere instellingen kan de functietitel afdelingshoofd ontbreken. Het is van belang dat met het hoofd van de afdeling wordt bedoeld degene die door het bestuur of de directie van de instelling is aangewezen als leidinggevende voor functionele eenheden (zorgeenheden) in de instelling, en die daarmee verantwoordelijk is voor de afgifte van de verklaring. Gedoeld wordt op het hoofd van een afdeling of divisie, in sommige ziekenhuizen ook wel aangeduid als zorggroepmanager.
Alleen als er in het organisatorische verband geen direct leidinggevende is zoals een afdelingshoofd of een zorggroepmanager en wanneer een organisatorisch verband ontbreekt, tekent de uitvoerder zelf de onderzoeksverklaring. Dit zal met name aan de orde zijn wanneer het onderzoekers betreft die niet in een zorginstelling werkzaam zijn, zoals vrijgevestigd en solistisch werkende specialisten en huisartsen. Ook is het mogelijk dat er wel sprake is van een instelling, maar dat deze door de beperkte omvang (zoals een privékliniek) geen aparte afdelingen kent en daarmee niet over een afdelingshoofd of zorggroepmanager beschikt.

- *monocenteronderzoek:* het gaat om onderzoek dat in één Nederlandse instelling wordt uitgevoerd.
- *multicenteronderzoek:* dit betreft onderzoek dat in meerdere centra in Nederland wordt uitgevoerd. Hierbij kan worden opgemerkt dat een grensoverschrijdend onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd, maar in Nederland slechts in één centrum, op grond van deze definitie voor wat betreft deze richtlijn als monocenteronderzoek zal gelden. Dit effect is echter ook beoogd. Immers, zou onderzoek dat wereldwijd weliswaar in meerdere centra wordt uitgevoerd maar in Nederland slechts in één centrum, en waarvan de beoordeling in Nederland plaatsvindt bij de erkende METC van diezelfde instelling als multicenteronderzoek worden behandeld, dan zou ook voor deze studies de richtlijn van toepassing zijn. In een dergelijk geval zou de instelling aan de eigen METC een onderzoeksverklaring moeten overleggen, wat niet zinvol is. De commissie dient uiteraard wel de aspecten rond de uitvoerbaarheid in de instelling in de beoordeling te betrekken.
- *oordelende toetsingscommissie:* dit kan een erkende METC zijn (artikel 2 lid 2 sub a WMO) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (artikel 2 lid 2 sub b WMO).
- *onderzoeksdossier:* artikel 1, eerste lid, sub d WMO omschrijft wat onder 'onderzoeksprotocol' moet worden verstaan. Het onderzoeksdossier wordt geacht alles te omvatten wat een METC nodig heeft om tot een oordeel te kunnen komen. Een deel van deze informatie zal, voor wat betreft aspecten van uitvoerbaarheid in het deelnemend centrum, volgen uit de onderzoeksverklaring (vgl artikel 4 van de richtlijn).

2. Reikwijdte van de richtlijn

De richtlijn ziet toe op al het onderzoek waarbij de oordelende METC op enige afstand staat ten opzichte van het centrum of de centra waar het onderzoek zal worden uitgevoerd. Dit zal in de regel het geval zijn bij multicenteronderzoek, maar kan zich ook voordoen bij onderzoek dat slechts op één plek in Nederland wordt uitgevoerd.
De oordelende METC baseert haar oordeel voor wat betreft de uitvoerbaarheid van het onderzoek van deelnemende centra op de informatie die door het hoofd van de afdeling van de deelnemende instellingen is verstrekt. Bij instellingsgebonden METCs mag worden aangenomen dat deze voor de beoordeling van de uitvoerbaarheid in de eigen instelling in beginsel voldoende zicht hebben op de daarin van belang zijnde aspecten.

3. Oordeel over protocol

Het bepaalde in artikel 3 definieert nader wat het oordeel van de oordelende METC precies bevat. Onderscheid wordt gemaakt tussen de uitvoerbaarheid van het onderzoek in de deelnemende centra enerzijds en de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten anderszijds. Bij de eerste moet men denken aan de deugdelijkheid van het onderzoek als zodanig en aan de aanvaardbaarheid dat mensen in het onderzoek worden betrokken. Ook de algemene aspecten van informed consent en privacybescherming horen tot deze categorie aspecten.

4. Beoordelingscriteria onderzoeksverklaring

De genoemde aspecten die bij het opstellen van een onderzoeksverklaring in ogenschouw moeten worden genomen, zijn limitatief opgesomd. Andere aspecten, zoals de verwoording van de hoofdtekst van de proefpersoneninformatie of bijvoorbeeld de methodologie van het onderzoek, maken geen deel uit van de onderzoeksverklaring. Deze aspecten zijn niet locatiespecifiek, en worden reeds bij de integrale medisch-ethische en medisch-wetenschappelijke beoordeling door de oordelende METC meegenomen.
Ten aanzien van de in lid 9 van artikel 7 WMO bedoelde aansprakelijkheidsdekking, kan in de regel worden volstaan met een verklaring van de aanwezigheid van deze dekking. Gezien het belang van dekking van beroepsaansprakelijkheid voor zowel de instelling als de individuele hulpverlener, is aannemelijk dat deze in vrijwel alle gevallen aanwezig is. Dat is wezenlijk anders bij de dekking van

door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon, waarvoor specifieke polissen en certificaten worden afgegeven en de toepasselijkheid per onderzoek moet worden vastgesteld. Daarbij vormt de proefpersonenverzekering een vangnet dat in veel gevallen breder is dan een reguliere aansprakelijkheidsdekking, doordat aansprakelijkheid als voorwaarde voor schadevergoeding op basis van de proefpersonenverzekering ontbreekt. In geval van gerede twijfel bij de oordelende METC over de aanwezigheid van een aansprakelijkheidsdekking, kan zij om een bewijs van een dergelijke dekking vragen.
Met de inwerkingtreding van het gewijzigde Verzekeringsbesluit per 1 juli 2015 (Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Staatsblad 2014, 477) is de gevraagde informatie over de proefpersonenverzekering op de onderzoeksverklaring (Bijlage I) komen te vervallen. Het gewijzigde Verzekeringsbesluit verplicht de verrichter ervoor zorg te dragen dat de schade voor alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen door een en dezelfde verzekeringsovereenkomst is gedekt. Hierdoor is het niet langer zinvol daarover per deelnemend centrum informatie op te vragen.
Bij de beoordeling van de geschiktheid van de onderzoekers en faciliteiten moet er rekening mee worden gehouden dat:

– sprake is van deskundigheid en bekwaamheid van de onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in het deelnemend centrum;
– alle personen die beroepsmatig een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol zijn of worden ingelicht;
– de instelling waar het onderzoek zal worden uitgevoerd in staat is tot gedegen uitvoering van het onderzoek.

In het verlengde hiervan zal bij de onderzoeksverklaring een actueel curriculum vitae (zonder publicatielijst) van de lokale (hoofd)onderzoeker moeten worden overlegd. Deze voorwaarde, die eerder is vervallen omdat de verklaring van de raad van bestuur of directie voldoende zekerheid kon bieden omtrent de geschiktheid van de (hoofd)onderzoeker, is teruggekomen als gevolg van het afgeven van de onderzoeksverklaring door het afdelingshoofd of zorggroepmanager dan wel de uitvoerder. Het staat de oordelende toetsingscommissie echter vrij in geval van twijfel omtrent de deskundigheid van de (hoofd)onderzoeker hierover, naast het cv, nog aanvullende informatie op te vragen.

5. Beoordeling van het onderzoek

Het besluit van de oordelende METC betreft alle aspecten: de (lokale) uitvoerbaarheid, de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten. Dit eerste deel van het besluit wordt mede gebaseerd op de waardering van de onderzoeksverklaringen van de afdelingshoofden van de deelnemende centra. De motivering van het oordeel dient tevens alle meegewogen aspecten van de uitvoerbaarheid van het onderzoek in de deelnemende centra te omvatten.
De oordelende METC is verantwoordelijk voor het definitieve besluit. Deze verantwoordelijkheid strekt zich uit tot alle aspecten van het oordeel, dus ook over de beoordeling van de onderzoeksverklaring. Een zorgvuldige en weloverwogen beslissing conform artikel 3.2 van de Awb veronderstelt dat het oordelende bestuursorgaan zich ervan vergewist dat de verklaringen en andere adviezen op een zorgvuldige wijze tot stand zijn gekomen.
Tegelijk is de verantwoordelijkheid van de oordelende METC uiteraard beperkt tot de bestuurlijke oordeelsvorming. De commissie moet ervoor zorgen dat er een zorgvuldig en weloverwogen oordeel tot stand komt. Aangenomen moet worden dat later optredende misstanden, bijvoorbeeld omdat een bepaalde instelling toch niet voldoende toegerust bleek om aan het multicenteronderzoek deel te nemen, geen aansprakelijkheid oplevert voor de oordelende METC, wanneer zij zich in alle redelijkheid en zorgvuldigheid op een onderzoeksverklaring daartoe heeft verlaten.
De verrichter (opdrachtgever) is eindverantwoordelijk voor een deugdelijke opzet en uitvoering van het onderzoek in alle deelnemende instellingen. Het is zijn taak alle bij de uitvoering van het onderzoek betrokken instellingen te informeren over het onderzoek, en dus ook de deelnemende instellingen een afschrift van het besluit van de oordelende METC te verstrekken.

6. Tijdige ontvangst

De oordelende METC is gehouden de onderzoeksverklaringen in de primaire beoordeling te betrekken als deze binnen veertien dagen na indiening van het onderzoeksdossier zijn voorgelegd, tenzij het onderzoeksdossier eerder voor een plenaire vergadering is geagendeerd en de commissie meent dat de onderzoeksverklaring plenair dient te worden besproken: in dat geval geldt de termijn tussen indiening en eerste bespreking. Na het verstrijken van deze termijn kan de oordelende METC besluiten de dan nog ontvangen verklaringen in de primaire beoordeling mee te nemen, maar zij is daartoe niet verplicht. Om onnodige vertraging van de primaire beoordeling te voorkomen, kan deze in dat geval ook eerst worden afgerond, waarna de later ingekomen onderzoeksverklaringen als aanvraag tot amendement op het oordeel kunnen worden beschouwd.

7. Beoordeling proefpersoneninformatie

De bepaling is gericht op de harmonisatie van de beoordeling van de proefpersoneninformatie in multicenteronderzoek. De oordelende METC is gehouden bij de beoordeling één hoofdtekst voor alle deelnemende centra te beoordelen, waarbij locatiespecifieke informatie die per deelnemend centrum kan verschillen in een aparte bijlage dient te zijn opgenomen. Uitgangspunt is dat de beoordeling van de hoofdtekst tot één uniform goedgekeurde proefpersoneninformatie leidt, zodat deze in alle centra kan worden gebruikt, en alle deelnemers op gelijke wijze over de hoofdlijnen van het onderzoek worden geïnformeerd. Locatiespecifieke gegevens, zoals de namen van uitvoerend personeel en de contactgegevens van de uitvoerder die in een bijlage bij de hoofdtekst zijn opgenomen, kunnen in die vorm dan ook eenvoudig in het beoordelingsproces worden betrokken. Alleen daar waar sprake is van een voor de proefpersonen relevant verschil in de uitvoering van het onderzoek voor bepaalde deelnemende centra, kunnen wijzigingen voor die centra in de hoofdtekst van de informatie worden goedgekeurd.

8. Beoordeling wijzigingen onderzoeksdossier

Als een wijziging van het protocol naar het oordeel van de oordelende METC mogelijk consequenties heeft voor de uitvoerbaarheid in de deelnemende centra, kan zij vragen een nieuwe onderzoeksverklaring van het afdelingshoofd in het betreffende deelnemend centrum te overleggen. Dat zal bijvoorbeeld het geval zijn bij wijziging van de hoofdonderzoeker, tenzij een nieuw cv is overgelegd waaruit de benodigde deskundigheid en bekwaamheid reeds genoegzaam blijkt. De mogelijkheid te vragen een nieuwe onderzoeksverklaring te overleggen geldt ook ten aanzien van wijzigingen die gedurende de beoordeling worden aangebracht, in die zin dat de oordelende METC kan vragen of de gegeven onderzoeksverklaring nog steeds van toepassing is op het gewijzigde protocol.

9. Nationale en internationale regelgeving

Hoewel het voor zich spreekt dat deze richtlijn niet afdoet aan hogere regelgeving, is voor de duidelijkheid artikel 9 van de richtlijn opgenomen dat de richtlijn verplichtingen die voortvloeien uit nationale en internationale bindende regelingen, onverlet laat. De richtlijn beoogt immers uitsluitend invulling te geven aan de toetsingsprocedure voor multicenteronderzoek en externe toetsing van monocenteronderzoek. Alle bepalingen van de WMO en het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, alsook de Wet bescherming persoonsgegevens, blijven uiteraard ongewijzigd van toepassing. Ook de specifieke bepalingen omtrent onderzoek met geneesmiddelen of medische hulpmiddelen die bij of krachtens de Geneesmiddelenwet respectievelijk de Wet op de medische hulpmiddelen gelden, blijven onverkort van toepassing.

11. Inwerkingtreding

Deze gewijzigde richtlijn is van toepassing op nieuwe onderzoeksdossiers die vanaf 1 juli 2015 worden ingediend. Deze richtlijn is niet van toepassing op verzoeken tot een nader oordeel over een onderzoeksprotocol waarover de oordelende commissie voor 1 juli 2015 een positief oordeel heeft gegeven. De CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 en de bijbehorende onderzoeksverklaring, zoals die tot aan het tijdstip van inwerkingtreding van deze gewijzigde richtlijn golden, blijven nadien op zodanig onderzoek van toepassing. Dit is in lijn met de overgangsbepaling in artikel 9 van het gewijzigde Verzekeringsbesluit (Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Staatsblad 2014, 477) volgens welke dat besluit niet geldt voor een primaire indiening van een onderzoeksprotocol waarover de desbetreffende commissie reeds voor 1 juli 2015 een positief oordeel heeft gegeven. Het gewijzigde Verzekeringsbesluit geldt dan ook niet voor de beoordeling van wijzigingen daarop. Op dat onderzoek blijft het Verzekeringsbesluit van toepassing dat geldt tot 1 juli 2015.